Lane Medical Library
STANFORD UNIVERSITY 1930

AUS DER PSYCHIATRISCHEN UND NERVENKLINIK
DER UNIVERSITÄT HALLE A. S. (PROFESSOR DR. HAUPTMANN)

BLUTBILDUNTERSUCHUNGEN AN PARALYTIKERN UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER LYMPHOCYTEN-BEWEGUNGEN VOR UND NACH DER IMPFMALARIA

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

EINER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

VEREINIGTEN FRIEDRICHS-UNIVERSITÄT

ZU

HALLE-WITTENBERG

VORGELEGT VON

ARIST STENDER

AUS RIGA

1928

VERLAGSBUCHHANDLUNG JULIUS SPRINGER IN BERLIN. 1929

Referent: Professor Dr. Hauptmann

Sonderdruck aus
„Zeitschrift für Neurologie und Psychiatrie“, Bd. 121, Heft 1/2

Die Einführung der Impfmalaria in die Therapie der progressiven Paralyse hat bewirkt, daß der Gesamtkomplex der experimentellen und klinischen Medizin zu aktiver Mitarbeit an der Klärung des Paralyseproblems herangezogen wurde. In diesem Zusammenhange ist es auch von hämatologischer Seite zu Mitteilungen gekommen, welche uns vielleicht der Lösung der einen oder anderen der unzähligen angeschnittenen Fragen näher bringen könnte. Ich habe im besonderen eine Arbeit von *Skalweit* im Auge, deren Ergebnisse durchaus neuartig und nachprüfenswert erschienen.

Die Untersuchungsergebnisse und die hier anknüpfenden Folgerungen *Skalweits* mögen zunächst kurz referiert werden. Er untersuchte und verglich die Blutbilder von Paralyse-, Tabes- und Lues cerebri-Kranken, welche einer Malariabehandlung unterworfen wurden. Und zwar wurden jeweils die Hämogramme vor der Impfung, während des Fiebers und nach Abbruch desselben am Ende der Rekonvaleszenz festgestellt.

Auf die während des Fiebers selbst gemachten Erfahrungen möchten wir hier nicht näher eingehen; sie mögen, wie es auch *Skalweit* angibt, im Prinzip kaum von den bei der natürlichen Malaria beobachteten abweichen. Wir verweisen daher kurz auf die in seiner Arbeit in Kurvenform wiedergegebenen interessanten Serienuntersuchungen, die sich wie folgt charakterisieren; das Blutbild reagiert auf einen jeden Malariaanfall mit den drei verschiedenen Phasen, wie sie nach *V. Schilling* allgemeine Gültigkeit für eine jede akute Infektion haben. Dieser Wechsel besteht in: 1. der neutrophilen Kampfphase (Links- oder Kernverschiebung = KV.)

2. der monocytären Überwindungs- oder Abwehrphase und

3. der lymphocytären Heilphase.

Die obigen drei Phasen sind bei einem jeden einzelnen Malariaanfall deutlich zu erkennen; *V. Schilling* und seine Mitarbeiter *Jossmann, K. Hofmann, Rubitschung* und *v. d. Spek*, unabhängig von welchen *Skalweit* seine Beobachtungen gemacht hat, haben durch Untersuchungen in nur dreistündigen Zeitabständen entsprechende Ergebnisse von noch mehr detaillierter und verfeinerter Form ver-

öffentlicht. Bei der Recurrensbehandlung der Paralytiker will *Sagel* genau die gleichen Verhältnisse angetroffen haben.

Abgesehen von den oben zitierten und weiteren interessanten und lesenswerten Angaben über die Klinik und Parasitologie der Impfmalaria, ferner über das Verhalten der Luetinreaktion vor und nach der Behandlung, möchten wir einige andere Punkte aus der Arbeit *Skalweits* ausführlicher darlegen, weil sie Anlaß zu unseren Untersuchungen waren. *Skalweit* behauptet folgendes: es besteht ein prinzipieller Gegensatz in den Blutbildern bei Paralyse und Lues cerebri vor und nach der Malariabehandlung. Ein unbehandelter Paralytiker weist in seinem Hämogramm bei einer leichten vorwiegend stabkernigen Linksverschiebung (degenerativ im *Schilling*schen Sinne) niedrige Lymphocytenwerte auf. Meist handelt es sich hierbei sogar um eine ausgesprochene Lymphopenie. Als Nebenbefunde fanden sich öfters eine Verminderung, wenn nicht Fehlen der eosinophilen Zellen, und eine Vermehrung der großen Mononucleären und Übergangsformen. Letzteres führt er mit *Schilling*, ebenso wie die mäßige Kernverschiebung auf toxisch-infektiöse Einflüsse zurück. 4 von der Mehrzahl abweichende Hämogramme mit Schwankungen der relativen Lymphocytenwerte zwischen 28—42% erklärt er durch konstitutionelle Einflüsse („partieller Infantilismus der blutbereitenden Organe, degeneratives weißes Blutbild" *Bauers* usw.)

Ganz anders liegen die Verhältnisse bei Lues cerebri. Zwar kann man auch hier eine gewisse Linksverschiebung der Neutrophilen beobachten, aber die Lymphocyten sind im Gegensatz zur Paralyse zum mindesten hochnormal, meistens jedoch deutlich erhöht. Diese Lymphocytose kehrt nach der durch die Malaria bewirkten „Revolution" im Blutbild ungefähr auf die Anfangs- oder niedrigere Werte zurück, während die Lymphopenie eines unbehandelten Paralytikers nach dem Fieber — bei günstig beeinflußten Fällen — ins Gegenteil umschlägt, nämlich in eine Lymphocytose, zum mindesten aber in normale Werte. *Skalweit* setzt nun diese Wirkung nicht auf das Konto der durch die arteficielle Malaria an sich hervorgerufenen postinfektiösen lymphocytären Heilphase, sondern „hat den Eindruck, als ob durch die interkurrente Malariainfektion die Relation zwischen Virus und Organismus einen Anstoß erfahren hat, derart, daß nunmehr der Paralytiker mehr wie ein gewöhnlicher Spätluetiker reagiert". Bei durch die Behandlung gebesserten Paralytikern waren die Lymphocytenwerte um so höher, je ausgiebiger sich die Besserung gestaltet hatte. Kam es nach Ablauf der Malaria zu keiner Besserung des klinischen Bildes, sondern zu einem Stillstand resp. einer Verschlechterung, so sanken die Lymphocyten auf ihre niedrigen Werte zurück. *Skalweit* erblickt, ebenso wie eine Reihe anderer Autoren, auf welche weiterhin noch näher eingegangen werden soll, in der Lymphopenie eines Paralytikers

ein Zeichen für — ganz allgemein ausgedrückt — *die Abwehrschwäche des paralytischen Organismus.*

Bevor wir an die eingehendere Besprechung des eigenen Materials herangehen, möchten wir einige theoretische und technische Erläuterungen vorausschicken: Zunächst erinnern wir an die noch immer unentschiedene Frage, ob den absoluten Zahlen oder dem prozentualen Verhältnis unter den einzelnen Leukocytenarten mehr Wert beizulegen sei. *Skalweit* berücksichtigt lediglich die Prozentwerte, er hält sich damit ganz an die Anschauung *Schillings*. Auch wir richteten unser Hauptaugenmerk zunächst auf die relativen Werte, mußten aber bei der Durchsicht der Resultate und dank einer liebenswürdigen Anregung von Herrn Prof. *E. F. Müller* (Hamburg-Eppendorf) erkennen, daß hierdurch mitunter Trugschlüsse unterliefen, welche durch Mitberücksichtigung der absoluten Zahlen vermieden werden konnten. Die Anschauung von der Notwendigkeit der Mitverwertung der absoluten Zahlen scheint sowieso in der modernen Hämatologie immer mehr an Boden zu gewinnen. Bei den akuten infektiösen Krankheitszuständen mit ihren hochgradigen Umwälzungen im Blutbild, mit dem unter Umständen täglichen Abfall oder Anstieg der Gesamtleukocytenzahl und der K.V. mögen die Prozentwerte von höherer Bedeutung sein, besonders wenn es im klinischen Betriebe auf eine möglichst praktische und rasche Nutzbarmachung der Hämogramme ankommt. Anders liegen aber doch wohl die Verhältnisse bei den chronischen Erkrankungen und in unserem besonderen Fall bei der Paralyse: hier haben wir es oft nur mit relativ geringfügigen Abweichungen vom Normalbild zu tun; die Gesamtleukocytenzahl schwankte bei unseren insgesamt 500 Untersuchungen meist innerhalb normaler Grenzen, ging nur selten über 10000 hinaus und fiel nur selten unter 5000.

Bezüglich der normalen Grenzwerte der Lymphocyten legten wir uns auf 20 bzw. 35% fest. Allzu wesentlich erschien uns eine gänzlich unverrückbare Grenzfestsetzung nicht, da wir in den jeweils errechneten absoluten Zahlen stets noch eine Kontrolle über das Vorhanden- oder Nichtvorhandensein pathologischer Werte hatten. Als Grenze für die absoluten Werte sind von *Naegeli* 1500 resp. 2000 empfohlen; wir möchten dem beipflichten.

Wenden wir uns nunmehr den eigenen Untersuchungen zu. Bei den Blutentnahmen ließen wir uns von Gesichtspunkten leiten, wie sie von *Kafka* als unerläßliche Vorbedingung für die objektive Beurteilung der Hämogramme angegeben werden. Wir gingen daher möglichst einheitlich und schematisch vor, um möglichst viele Fehlerquellen auszuschalten. Die Untersuchungen wurden, um den Einflüssen der sogenannten Verdauungsleukocytose zu entgehen, vor dem 2. Frühstück vorgenommen. Blutentnahmen vor dem 1. Frühstück, also in völlig nüchternem Zu-

stande, schienen uns im Hinblick auf die von *Salkind* und *Maslow* mitunter beobachtete „Hungerlymphocytose" nicht ratsam. Aus äußeren Gründen mußte eine Reihe von Kranken im Laufe des Nachmittags untersucht werden; als Zeitpunkt hierfür wurde ein etwa 1stündiger Abstand vor dem Abendbrot gewählt. Die Kranken, soweit sie nicht bettlägerig waren, wurden bereits längere Zeit vor der Untersuchung zu möglichst ruhigem Verhalten angehalten: sie sollten nicht arbeiten, nicht umherlaufen usw. Es wird mir vielleicht entgegengehalten werden, daß kürzere Zeitabstände bei den Serienuntersuchungen im Interesse der Genauigkeit der Befunde wünschenswerter gewesen wären. Leider ließ jedoch der klinische Betrieb und das relativ große Paralytikermaterial ein öfteres Nachprüfen nicht zu.

Die Präparate selbst wurden nach den *Schilling*schen Angaben ausgestrichen und nach der Pappenheimschen Methode gefärbt (kombinierte Färbung mit *May-Grünwald-* und *Giemsa*-Lösung). Ausgezählt wurden jeweils 200 Leukocyten und zwar nach der von *Schilling* angegebenen „Vierfeld-Mäander-Methode". Fiel im Präparat eine grobe ungleiche Verteilung der Leukocyten besonders auf, oder waren die Resultate aus sonstigen Gründen nicht einwandfrei (besonders bei der Anfangsuntersuchung), so wurde eine Kontrolluntersuchung vorgenommen.

Zu eingehenderer Überlegung veranlaßte uns folgende Frage: Über wie lange Zeiträume, gerechnet vom letzten Fieberanfall, erstreckt sich die bereits von den älteren Autoren (*Strümpell, Matthes, Naegeli, Hirschfeld* u. a.) beobachtete postinfektiöse Lymphocytose und Eosinophilie? Ihr tatsächliches noch wochenlanges Bestehen nach Abklingen der Malariaanfälle betont auch *Skalweit*. Leider gibt er nichts Exaktes über die Durchschnittsdauer dieses Phänomens an, was im Hinblick auf die von ihm behauptete Lymphocytensteigerung bei den gebesserten Paralytikern am Ende der Rekonvaleszenz unseres Erachtens doch nicht ganz unwesentlich sein kann. Er spricht nur von dem „Eindruck", daß diese Lymphocytenvermehrung nicht auf Rechnung der gewöhnlichen postinfektiösen Lymphocytose zu setzen sei, sondern ihre Erklärung im besonderen Verhalten des paralytischen Organismus fände.

Auch in den hämatologischen Handbüchern und den neueren Arbeiten (*Pijper* und *Russel, Garcia* und *Pedro, Garin, Brailowski, Bessowzewa* und *Rudneff* u. a.) ist immer nur die längere Dauer dieser postinfektiösen Lymphocytensteigerung erwähnt. Ebenso sagt *Sagel* nichts Näheres über ihre Dauer bei seinen Rekurrensimpflingen aus. Eine Angabe von *Schillings* Schüler *v. d. Spek* mag diesen Punkt vielleicht näher beleuchten. Er fand, daß das weiße Blutbild in 2 mit Chinin behandelten Fällen je am 6. und 9. Tage nach dem Malariaabbruch zur Norm zurückkehrte. Bei Behandlung mit Neopanchinal geschah dies bei 4 verschiedenen Fällen erst am 12., 15., 22. und 35. Tag, also

beträchtlich später. *V. d. Spek* schließt daraus, daß das Neopanchinal im Vernichten der Malariaplasmodine nicht so wirksam sein könne, wie das Chinin. Alle diese Autoren haben das Blutbild bei der Impfmalaria im Auge. Es mag daher vielleicht nicht uninteressant sein, die Meinungen derjenigen zu hören, welche die Verhältnisse bei der natürlichen Malaria untersucht haben. Hierbei muß berücksichtigt werden, daß dank der von vielen Seiten angenommenen erhöhten Virulenz der natürlichen im Vergleich zur Impfmalaria wahrscheinlich wohl auch die Umwälzungen und Nachwirkungen im Blutbild bei der natürlichen Malaria umfangreichere sein werden. Aus einer Arbeit von *Scherschmidt*, der die *Thomson*schen Angaben seinerzeit nachprüfte, geht hervor, daß die Lymphocytenwerte durchschnittlich nach etwa 14 Tagen zur Norm zurückgekehrt waren. In einem Fall sah er nach 20 Tagen noch Werte von 34%. Aus seinen Untersuchungen ergibt sich, daß ungefähr zur selben Zeit auch die Jugendformen der myeloischen Reihe, speziell die Stabkernigen (also im wesentlichen die heutige K.V. nach *Schilling*) ihren Status quo wieder erreicht hatten. In demselben Sinne äußert sich *Poech*, welcher in einem Falle nach 13 Tagen noch $33^1/_3$% Lymphocyten fand.

Wir können diese Angaben im allgemeinen bestätigen. Auch uns schien 14 Tage oder höchstens 3 Wochen nach Abbruch der Malaria das Blutbild zur Norm zurückzukehren. Auf das Verhalten der Kernverschiebung haben wir nicht näher geachtet, weil es uns ja nur auf die Bewegungen der Lymphocyten ankam. Doch schien die K.V. in den meisten Fällen bereits zu einem Zeitpunkt verschwunden zu sein, wo die Lymphocyten noch eine Vermehrung erkennen ließen.

Die Rückkehr des roten Blutbildes zur Norm geschah ähnlich wie beim weißen nach etwa 2—3 Wochen: die starke Anämie nach dem Fieberabbruch war morphologisch deutlich zu erkennen, ebenso war der Hämoglobingehalt stets verringert, während nach etwa 14tägiger Rekonvalszenz Abweichungen vom Normalen im allgemeinen nicht mehr vorhanden waren. Zur genaueren Kontrolle haben wir bei einigen Fällen den Hb.-Gehalt vor und nach der Impfung untersucht und zwar mit dem bereits erwähnten Ergebnis. Natürlich gab es Ausnahmen von dieser Regel, die auch noch nach Ablauf jener 2—3 Wochen deutlich pathologische Befunde aufwiesen, welche zweifelsohne auf die Malariawirkung zu setzen waren. Ich habe dabei einige Fälle im Auge, welche unter dem Einfluß der Infektion somatisch äußerst herunterkamen, und deren Rekonvaleszenz sich durchaus in die Länge zog.

Plötzliche und unerwartete Leukocytenvermehrungen, die *Ross* und *Thomson* beobachteten, und als Wirkung latenter Teilungen von Parasiten in den inneren Organen auffaßten, ebenso die parasitenfreien Rückfälle von *Nocht* und *Werner* (zitiert nach *Schilling*), sind uns in praxi nur äußerst selten begegnet und können hier wohl unberücksichtigt bleiben.

Nach obigem glauben wir uns also im Prinzip zu folgendem Satz berechtigt: alle Veränderungen im Blutbilde innerhalb der ersten 2 bis 3 Wochen nach Abbruch der Impfmalaria stehen im ursächlichen Zusammenhang mit dieser. Dagegen sind nachträglich auftretende Veränderungen oder solche, die in fließendem Übergang aus den anfänglichen entstehen, nicht mehr auf das Konto der Malaria selbst, sondern auf die besonders gearteten Verhältnisse bei der Paralyse (resp. Tabes oder Lues cerebri) zu setzen. Ob *Skalweit* ähnliche oder andere Erwägungen bei der Beurteilung seiner Blutbilder walten ließ, geht aus seinen Tabellen und Kurven leider nicht eindeutig hervor. Bei 3 seiner Fälle liegt zwischen Impfung und Schlußuntersuchung ein Zeitraum von nur 3—4 Wochen und gerade aus diesen Fällen scheint er nicht unwesentliche Folgerungen zu ziehen. Tatsachen dieser Art lassen vielleicht die Vermutung zu, daß *Skalweit* mitunter irrtümlicherweise auffällige Untersuchungsergebnisse nach der Behandlung, d. h. zu einer Zeit, wo sicher noch eine direkte Malariawirkung vorlag, nicht mehr als Folge der Infektion ansah, sondern sie dem besonders gearteten Verhalten des Blutbildes bei Paralyse oder Lues cerebri zur Last legte.

Vor der Besprechung des eigenen Materials möchten wir noch auf Folgendes hinweisen. Alle unsere mit Malaria behandelten Paralytiker wurden mit Neosalvarsan nachbehandelt. Die 1. Injektion wurde auf der Höhe des letzten Fieberanfalles vorgenommen. Weiterhin wurden durchschnittlich 9 Injektionen bis zu einer Gesamtmenge von 6,0 Neosalvarsan in den üblichen Abständen verabfolgt. Bei den mit Phlogetan und Saprovitan behandelten Fällen wurde das Salvarsan jedesmal auf der Höhe des einzelnen Fieberanfalles appliziert, so daß mit Ablauf der Fieberkur gleichzeitig auch die ins Auge gefaßte Salvarsangesamtdosis verabreicht worden war. Zunächst hegten wir Bedenken, ob nicht etwa das Neosalvarsan in unerwünschter Weise einen Einfluß auf das Blutbild im Sinne von Verschiebungen der einzelnen Leukocytenarten untereinander hervorrufen könnte. Die Angaben der Syphilidologen gehen in dieser Frage auseinander, außerdem müssen sie insofern mit einiger Reserve aufgefaßt werden, als es sich um Untersuchungen an Syphilitikern handelt. Daß ein Syphilitiker in seinem Hämogramm auf eine Salvarsaninjektion aber durchaus anders reagieren kann, als ein Paralytiker, liegt wohl auf der Hand, besonders wo sich heute die Stimmen (speziell die Wiener Schule, *Kyrle*, *Matuschka* und *Rosner*, auch *Bergel* u. a.) mehren, die dem Salvarsan keine direkte Einwirkung auf die Spirochäten selbst einräumen wollen, sondern seine Wirkung durch allgemeine Steigerung der Immun- und Abwehrkräfte des Organismus erklären.

Unsere eigenen Untersuchungen ließen mitunter eine kurz — mitunter aber auch eine langdauernde Lymphocytose nach Abklingen der

direkten postinfektiösen Malariawirkung erkennen. Es lag nun nahe, diesen Umstand auf das Salvarsan zu beziehen, besonders da *Bergel* und *Weicksel* bei Salvarsanbehandlung Lymphocytosen beobachtet haben wollen. Wenn man aber die Tatsache berücksichtigt, daß jene Lymphocytose oft noch lange Zeit nach Beendigung der Salvarsankur bestehen blieb, daß andererseits mitunter trotz energischer Salvarsanbehandlung eine Lymphocytose ausblieb, und daß auch nur annähernd regelmäßige Blutbildveränderungen im Gefolge der Injektion nicht zu verzeichnen waren, so glauben wir uns berechtigt, dem *Salvarsan* mindestens bei Paralytikern eine *wesentliche blutbildverändernde Wirkung nicht zuzuerkennen.*

Im folgenden seien die Resultate unserer Untersuchungen selbst mitgeteilt[1]. Es wurden insgesamt 45 Paralytiker vor der Behandlung untersucht. Dieselben waren vor ihrer Einlieferung in keiner Weise mit Fieber- oder spezifischen Mitteln vorbehandelt worden. Unter ihnen fand sich:

1. eine relative Lymphopenie in 16 = etwa $^1/_3$ = 35% der Fälle). In diesen 16 Fällen lagen, dank einer etwas über die Norm hinausgehenden Gesamtleukocytosenzahl 4mal die absoluten Lymphocytenwerte noch innerhalb normaler Grenzen,

2. normale relative Lymphocytenwerte (zwischen 20 und 35%) in 25 Fällen = 55%.. Von diesen 25 Fällen hatten 13, also mehr als die Hälfte, hochnormale Werte, d. h. solche zwischen 30 und 35%. Auch die zur Kontrolle herangezogenen absoluten Zahlen lassen bei diesen Fällen zum Teil wenig, zum Teil erheblich über die Norm hinausgehende Werte erkennen,

3. erhöhte relative Lymphocytenwerte in 5 Fällen = 11%, hiervon hatten 2 erniedrigte Gesamtleukocyten- und normale absolute Lymphocytenwerte; nur in einem Fall findet sich auch eine deutliche absolute Lymphocytose.

Nach Ablauf der Malariakur waren die Verhältnisse wesentlich andere. Besonders die möglichst umfassend vorgenommenen Nachuntersuchungen ergaben einige nennenswerte Resultate. Bei den letzteren, welche wir ebenfalls in Laufe des Vormittags vornahmen, wurden die gleichen eingangs geschilderten Vorsichtsmaßregeln zur Ausschaltung etwaiger Fehlerquellen getroffen (Blutentnahme mindestens 2 Stunden nach dem Frühstück usw.). Zunächst kam es bei einer ganzen Reihe von Kranken zu einer Lymphocytenvermehrung nach der Kur, die wir auf Grund der oben angezogenen Erklärung nicht mehr für eine postinfektiöse Nachwirkung ansehen möchten. Daß uns nebenbei eine typische „lymphocytäre Heilphase" (*Schilling*) fast regelmäßig begegnete, braucht hier nur gestreift zu werden.

[1] Auf eine Wiedergabe der einzelnen Hämogramme glaubten wir ihrer hohen Anzahl wegen verzichten zu müssen.

Diese Lymphocytenerhöhung, welche also mit dem paralytischen Krankheitsprozeß selbst in ursächlichem Zusammenhang gebracht werden muß, äußerte sich hinsichtlich der Dauer ihres Bestehens und ihrer Hochgradigkeit in durchaus verschiedener Weise. Auch hier gehen relative und absolute Zahlen nicht immer parallel: wir fanden relative Lymphocytosen bei normalen Absolutwerten und umgekehrt. Im großen und ganzen waren die Differenzen aber nicht hochgradig, und es erschien uns deshalb durchaus angängig, auch aus solchen Fällen präzise Folgerungen zu ziehen.

So sahen wir Fälle, die nur gelegentlich einmal bei einer Untersuchung eine deutliche Lymphocytose im Hämogramm zeigten (15 Fälle). Ob diesen einmaligen Untersuchungsbefunden ein erhöhter Wert beizumessen wäre, mag dahingestellt bleiben. Viel deutlicher zeigte sich jedoch diese Lymphocytose bei einigen anderen Fällen. Ihre Dauer war dabei eine verschieden lange. Wir sahen Fälle, bei denen sie im Verlauf von 1—3 Monaten normalen Verhältnissen wich (5 Fälle). Das Bemerkenswerte bei ihnen bestand darin, daß bei 3 von ihnen eine volle Remission eintrat und sie zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung, die wieder normale Werte ergab, in ihrem früheren oder sogar einem körperlich anstrengenderem Beruf tätig waren.

Ferner konnten wir bei einer Anzahl anderer Fälle einen Lymphocytenhochstand beobachten, welcher nach beendeter Behandlung über Monate hin bestehen blieb und womöglich auch noch bei der letzten jeweils vorgenommenen Nachuntersuchung deutlich in die Augen sprang. Einzelne von diesen Kranken waren noch längere Zeit über anstaltsbedürftig geblieben, während andere sich in ihrem Zustand deutlich verschlechtert hatten (im ganzen 5 Fälle), wieder andere hatten sich nach der Behandlung fraglos gebessert und konnten versuchsweise nach Hause entlassen werden. Jedoch fielen uns gelegentlich bei Nachuntersuchungen Symptome auf, die den Verdacht auf ein subchronisches Fortschreiten des paralytischen Prozesses erweckten (5 Fälle). Bei den erwähnten Symptomen handelte es sich um Zustände von leichter Euphorie, hypomanischer Stimmungslage, Reizbarkeit, Agrypnie, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Merkfähigkeitsstörungen u. dgl., ohne daß mitunter wesentliche Intelligenzdefekte erkennbar waren. Bei 2 dieser Fälle hatten sich diese Krankheitszeichen im Laufe der Zeit so weit ausgeprägt, daß eine Wiederaufnahme in die Klinik erforderlich wurde.

Ein etwas abweichendes Verhalten legte eine Reihe anderer Fälle an den Tag. Auf den ersten Blick schien auch bei ihnen eine Lymphocytose vorzuliegen. Die absoluten Werte bewegten sich jedoch innerhalb normaler Grenzen, da die Gesamtleukocytenzahl eine durchaus niedrige war. Es liegt also hier zweifelsohne eine absolute Verminderung der Neutrophilen, d. h. ein Versagen des myeloischen Systems resp.

eine ungenügende Neubildung von Zellen dieser Reihe vor. In den meisten dieser Fälle handelte es sich entweder um eine klinische Verschlechterung oder um einen anscheinend nicht völligen Krankheitsstillstand, wie er sich bei Nachuntersuchungen in den bereits oben beschriebenen Symptomen äußerte (4 Fälle). Bei der Nachuntersuchung eines vor Jahresfrist behandelten Patienten sahen wir dasselbe, ähnliches bei 2 Fällen, die sich 2 Monate später akut verschlechterten und wieder aufgenommen werden mußten. Denselben niedrigen Gesamtzahlen begegneten wir noch an anderer Stelle (2 Fälle): auffällig war hier, daß das lymphatische System mit einer sowohl relativ wie absolut deutlich erkennbaren Vermehrung seiner Zellen nach der Malaria reagierte, um dann zum Schluß wieder auf niedrige Werte herabzugehen.

Weiterhin sollen noch einige weitere Fälle näher berücksichtigt werden, die in ihren Blutbildern besonders auffällige Abweichungen von der Norm boten. Zunächst folgender Fall: der Kranke zeigte bei der ersten Aufnahme das typisch manisch-expansive Zustandsbild der Paralyse, welches sich auf eine Saprovitan-Neosalvarsankur hin völlig zurückbildete und einem völlig ruhigen, gemessenen Verhalten wich. Der Kranke wurde entlassen, das Blutbild zeigte eine deutliche relative wie absolute Lymphopenie. Nach $2^1/_2$ Monaten wurde eine Wiederaufnahme notwendig, da der Zustand sich wesentlich verschlechtert hatte. Dieses Mal bot sich uns aber das typische Bild der einfachdementen Form der Paralyse mit stumpfer Gleichgültigkeit, welche hin und wieder von depressiv-weinerlichen Affektschwankungen unterbrochen wurde. Das Blutbild zeigte noch immer eine Lymphopenie und hob sich nach durchgeführter Malariakur bis auf normale Werte. Der psychische Befund hat sich bei der zweiten Entlassung gleichfalls wesentlich gebessert. Ähnlich gestaltete sich ein anderer Fall: Besserung des Zustandes nach Saprovitan-Neosalvarsanbehandlung, späterhin erneute Verschlechterung, die zur Wiedereinlieferung des Kranken führte. Im Blutbild fanden wir auch hier eine deutliche Lymphopenie. Bei diesem Kranken hatte es sich bei der ersten Behandlung gleichfalls um einen manisch-euphorischen Zustand gehandelt, während er nach 7 Monaten dement, initiativlos und inkontinent eingeliefert wurde.

Von Interesse ist vielleicht auch der folgende Fall. Bei der ersten Aufnahme wurden $34^1/_2$% (2500) Lymphocyten festgestellt. Die Diagnose lautete: Lues cerebri. Nach 8 Monaten war eine Paralyse deutlich erkennbar, und es fand sich eine Lymphopenie von 14% (1300).

12 Blutbilder von Kranken, deren Behandlung bereits 1—2 Jahre zurücklag, zeigten im allgemeinen völlig normale Hämogramme.

Auf der anderen Seite steht jedoch den Fällen mit temporär erhöhten Lymphocytenwerten die nicht unbeträchtliche Zahl derjenigen

gegenüber, welche eine deutliche Lymphocytose nach der Behandlung nicht aufzuweisen hatten. Wenn man die Untersuchungsprotokolle dieser Fälle eingehender studiert, so fällt mitunter auch bei ihnen auf, daß der Lymphocytenspiegel (besonders die absoluten Zahlen lehren es) nach der Malaria verschieden lange Zeit höher liegt, als es bei der ersten bzw. letzten Untersuchung der Fall war. Man kann wohl also auch hier von einer durch die Malaria hervorgerufenen Vermehrung der Lymphocyten sprechen. Es sei aber gleich hier betont, daß bei allen der Krankheitsprozeß weder günstiger noch ungünstiger verlief, als bei denjenigen, welche zeitweilig mit einer Lymphocytenerhöhung einhergegangen waren. Mit anderen Worten: *das Auftreten einer kürzerdauernden Lymphocytose nach der Malaria läßt keinerlei direkte prognostische Schlüsse zu.* Daß wir vielleicht berechtigt sind, Schlüsse anderer Art aus einer derartigen Lymphocytose zu ziehen, soll weiter unten besprochen werden.

Unter den 10 bisher festgestellten Vollremissionen unseres Materials hatten 5 längere oder kürzere Zeit hohe Lymphocytenwerte gehabt, 5 andere waren dagegen niemals über die Norm hinausgegangen. Ähnliche Verhältnisse fanden sich auch bei den anderen, nur teilweise gebesserten Fällen, den sogenannten Defektheilungen (soweit man nach einer relativ kurzen Zeit bereits von solchen zu sprechen berechtigt ist). Von diesen hatten 5 eine Zeitlang Lymphocytosen gezeigt, während wiederum 8 andere stets innerhalb normaler Grenzen geblieben waren.

Ganz allgemein kann wohl eine Tatsache betont werden, welche für den größten Teil der Fälle überhaupt gilt; wir kommen damit zu jener bereits eingangs erwähnten Forderung *Schillings*, die „Tendenz" eines Blutbildes einer besonderen Aufmerksamkeit zu würdigen. Oft ist es nicht das einzelne Hämogramm, welches uns lehrreiche Schlüsse gestattet, sondern die Summe der Hämogramme: die Serienuntersuchung. Das regelmäßige Bestimmen des Blutbildes bei einem Kranken über Wochen und Monate hin — und das ist ja eine Serienuntersuchung — sagte uns im allgemeinen folgendes: einerlei ob wir es vor der Malariaimpfung mit erniedrigten, normalen oder erhöhten Lymphocytenzahlen zu tun hatten — *der endgültige Lymphocytenstand nach der Behandlung zeigte in dem Moment die Tendenz zu normalen Werten, wo der paralytische Prozeß ein stationärer geworden zu sein schien, sobald also ein Fortschreiten der Krankheit im Sinne einer Besserung oder auch Verschlechterung nicht mehr konstatiert werden konnte.* Gerade die absoluten Zahlen leisteten uns bei der Aufstellung dieser These zweckdienliche Hilfe.

Um so interessanter ist aber dann wohl die Beobachtung, die wir bei den sich verschlechternden Fällen machten. Die Blutbilder dieser Kranken stellten sich so gut wie niemals auf normale Werte ein: es kam

entweder zu langdauernden Lymphocytosen, oder zum anderen Extrem, zum Lymphocyten-, eventuell auch Leukocytenabfall. Letzteres stellte sich fast immer dann ein, wenn es zu Marasmus, Prostration und zunehmender psychischer Verblödung gekommen war (7 Fälle). Wir begegnen mithin auch hier dem bekannten Phänomen, daß Leuko- oder Lymphocytensturz einen ungünstigen Ausgang einer Krankheit prophezeien. Ein einziges Mal sahen wir eine Verschlechterung, während das Hämogramm während derselben Zeit von der Norm nicht wesentlich abwich.

Auffällige Besonderheiten in der Zusammensetzung der einzelnen Lymphocytenarten fanden sich gelegentlich, doch lassen sie eine schematische Verwertung nicht zu. Öfters waren die großen Mononukleären und Übergangsformen vermehrt. So sahen wir einmal im Verlaufe eines akuten Erregungszustandes 17% Monocyten, ein anderes Mal 12%. Beim Abklingen eines paralytischen Anfalles zählten wir bei Fall 34 $21^1/_2$%, während bei einem völlig marantischen Kranken überhaupt keine zu finden waren. Ebenso schwierig gestaltete sich die Beurteilung erhöhter oder erniedrigter Eosinophilenwerte. Vor der Impfung waren sie im Durchschnitt leicht vermindert (1—2%), während nur 4mal ausgesprochene Erhöhungen zutage treten.

Ein anderes Bild als die Malariaimpflinge während der Kur boten die Hämogramme der mit Phlogetan behandelten Kranken. Durchweg stieg von den ersten Injektionen ab die Gesamtleukocytenzahl an, während bei lebhafter K.V. auf der Höhe des Fiebers die Lymphocyten im fieberfreien Intervall an Zahl deutlich zunahmen. Die Eosinophilen waren dauernd vermehrt, besonders aber im Intervall und zeigten nach Abschluß der Kur die Tendenz zu excessiv hohen Werten (bis zu 17% in einem Fall). In ähnlicher, noch deutlicherer Weise lassen sich die 3 Phasen *Schillings* bei den mit *Saprovitan* behandelten Patienten verfolgen: die neutrophile Kampfphase auf der Höhe des Fiebers, die monocytäre Überwindungs- und lymphocytäre Heilphase im Fieberabfall bzw. im fieberfreien Intervall. Im Gegensatz zum Phlogetan kam es bei Saprovitan und auch beim Neosaprovitan nur zu ganz geringfügigen Erhöhungen der Eosinophilen.

Ein gesondertes Verhalten des Blutbildes ließ sich bei *paralytischen Anfällen* erkennen (4 Fälle): Hochschnellen der Gesamtleukocyten mit starker K.V., deutlicher Lymphopenie und Fehlen der Eosinophilen. Beim Abklingen des Anfalls vermehren sich Eosinophilie, Lymphocyten und unter Umständen auch Monocyten. Ähnliche Blutbildreaktionen speziell bei den Eosinophilen hat *Leupold* bei epileptischen Anfällen und schizophrenen Erregungszuständen beobachtet.

Über die Hämogramme bei Tabes, speziell nach Ablauf der Behandlung, wagen wir uns nicht zu äußern, da wir über zu wenig Resultate

verfügen. Dasselbe gilt für die Fälle von *Lues cerebrospinalis:* Vor der Behandlung wiesen von 7 Fällen 5 Lymphocytenwerte von über 30% auf, einer hatte 20% (absol. 2300) bei erhöhter Gesamtzahl, war aber bereits spezifisch vorbehandelt. Die absoluten Werte waren durchweg erhöht. Diese Resultate decken sich mithin völlig mit denjenigen *Skalweits.*

Soweit die klinischen Beobachtungen. Es erhebt sich nunmehr die Frage, ob aus ihnen *Schlüsse* hergeleitet werden können, welche trotz der Mannigfaltigkeit der soeben geschilderten Resultate eine vorsichtige, *prinzipielle* Erklärung und eine mehr oder weniger schematische Ordnung und Sichtung des Gebotenen zulassen würden. Da wir im Blutbild offensichtlich nur ein unspezifisches, wenn auch sehr feines Reagens auf die verschiedenen sich im Körper abspielenden Vorgänge besitzen, so muß von vornherein betont werden, daß allzu differenzierte Schlußfolgerungen auf Grund einzelner Abweichungen von der Norm nicht zulässig sind, sondern daß nur eine größere Anzahl ausgeprägterer, aus dem Rahmen des Normalen herausfallender Befunde allgemeine theoretische oder praktische Erwägungen erlauben.

Zunächst möchten wir die von *Skalweit* gefundenen Ergebnisse mit den unserigen in Vergleich setzen. Es sei wiederholt, daß *Skalweit* sich auf Grund seiner Untersuchungsbefunde der Ansicht derjenigen Autoren anschloß, welche den paralytischen Organismus — ganz allgemein ausgedrückt — für abwehrschwach halten. *Skalweit* stützte ja seine Anschauung auf die von ihm gefundene Tatsache, daß die Hämogramme der Paralytiker vor der Behandlung im Durchschnitt verminderte Lymphocytenwerte aufwiesen, welche dann im Falle einer Besserung in erhöhte bzw. zum mindesten normale Werte umschlugen und sich damit den Befunden bei Lues cerebri näherten. In dieser anfänglichen Lymphopenie sieht nun *Skalweit* vom hämatologischen Standpunkt aus eine Abwehrschwäche des paralytischen Organismus im Gegensatz zu der ungeschwächten Abwehr des Körpers bei Lues cerebri. Und bei einer Besserung des paralytischen Krankheitsbildes im Anschluß an die Malaria dokumentiert sich die wiedererstarkende Körperabwehr im Anstieg der Lymphocytenzahl im Blut.

Aus der Zahl der Autoren, die sich auf Grund anatomischer und physiologischer Untersuchungen gleichfalls für eine Abwehrschwäche des paralytischen Organismus einsetzen (auf die wir nicht näher eingehen wollen, da sie von *Skalweit* weitgehend zitiert sind), möchten wir *Hauptmann* herausgreifen. Seine Theorie über das Entstehen der Metalues setzen wir als bekannt voraus. Die Skalweitschen Ergebnisse schienen einen Stützpunkt zu dieser sich noch aus vielen anderen Argumenten herleitenden Theorie zu geben, da die Lymphopenie vor der Behandlung und das Parallelgehen der Blutlymphocytose mit guten

klinischen Besserungen durchaus für eine wiedererstarkende Körperabwehr sprachen.

Auf Grund eigener Erfahrungen müssen wir nunmehr feststellen, daß unsere Befunde mit denjenigen *Skalweits* in einigen Punkten nicht ganz übereinstimmen. Zunächst konnten wir nur in einem Drittel der Fälle eine deutliche Lymphopenie vor der Behandlung feststellen, die übrigen zwei Drittel wiesen normale bzw. hochnormale Werte auf. Immerhin erreichten die durchschnittlichen Lymphocytenzahlen dieser Fälle noch immer nicht die Höhe, wie sie *Skalweit*, und z. T. auch wir, bei den Lues-cerebri-Fällen feststellen konnten. Hieraus wäre zu entnehmen, daß die Reaktion des lymphatischen Systems auf die schädigende Noxe hin bei Lues cerebri im Durchschnitt doch noch eine ausgiebigere ist als bei Paralyse.

Eine größere Abweichung von den Befunden *Skalweits* zeigten unsere Blutbildergebnisse nach der Behandlung. Es wurde bereits eingehend ausgeführt, daß eine Reihe der Fälle (etwa die Hälfte) nach Ablauf der Malaria länger- oder kürzerdauernde Lymphocytenerhöhungen erkennen ließen. Der weitere Verlauf des Krankheitsbildes bei diesen Patienten unterschied sich jedoch offensichtlich in keiner Weise von demjenigen, wie wir ihn bei der anderen Kategorie der Fälle beobachten konnten, bei welchen es nicht zu vorübergehenden Lymphocytosen im Blutbilde gekommen war. Mit anderen Worten: Das Auftreten einer Lymphocytose unmittelbar nach der Malaria läßt, wie bereits erwähnt, keine prognostischen Schlüsse zu.

Wesentlich unterschieden sich unsere Befunde von denjenigen *Skalweits* bei solchen Fällen, welche sich in ihrem Zustand nach der Behandlung deutlich gebessert hatten. *Skalweit* sah im allgemeinen ein Parallelgehen des Lymphocytenanstiegs mit der Besserung, andererseits ein allmähliches Zurückgehen der Lymphocytenzahl auf die anfänglich lymphopenischen Werte bei denjenigen Kranken, welche sich nach der Behandlung progredient verschlechterten. Wir dagegen mußten die Beobachtung machen, daß bei Remissionen, besser gesagt bei Stillständen des paralytischen Prozesses, das Blutbild die ausgesprochene Tendenz zeigte, sich auf normale Werte einzustellen. Andererseits konnten wir feststellen, daß bei den sich verschlechternden oder bei solchen Fällen, die den Verdacht auf ein subchronisches Fortschreiten des Prozesses erweckten, die Lymphocytenzahl in unmittelbarem oder mittelbarem Anschluß an die Malariainfektion hoch blieb bzw. anstieg.

Ehe wir den Versuch unternehmen, eine Erklärung für dieses Phänomen zu geben, möchten wir noch ein anderes Problem zur Diskussion stellen. Es fiel uns nämlich auf, daß von den sich verschlechternden Fällen (die im allgemeinen gleichzeitig hohe Lymphocytenwerte aufwiesen) zwei unbestreitbar ihrer niedrigen Lymphocytenzahlen im Blut-

bild halber eine Ausnahme bildeten. Dieselben hatten sich im Anschluß an die Fieberbehandlung zunächst sichtlich gebessert, mußten jedoch beide nach Ablauf eines halben Jahres wegen zunehmender Verschlechterung ihres Zustandes wieder aufgenommen werden. Sie zeigten beide klinisch — und hierauf sei die Betonung gelegt — das Bild der einfach dementen Form der Paralyse mit grobem Intelligenzdefekt, völliger Interesselosigkeit und stumpfer Apathie. Im Blutbild fand sich eine ausgesprochene Lymphopenie, welche bei dem einen der Kranken bereits bei seiner ersten Entlassung 4 Monate zuvor bestanden hatte.

Auf der anderen Seite boten die sich verschlechternden Fälle, welche gleichzeitig mit einer Erhöhung der Lymphocytenzahl einhergingen, in klinischer Hinsicht meist das Bild der manisch-euphorisch-expansiven Form der Paralyse. Natürlich wird man bei genauer Betrachtung bei diesen Fällen oft fließende Übergänge finden und niemals mit Sicherheit die Kranken in der einen oder anderen Rubrik unterbringen können; entscheiden kann hier nur die Zahl bzw. die Statistik. Wir würden diese Gesichtspunkte auch nicht in der vorliegenden Form präzisiert haben, wenn wir nicht bei den Fällen *vor* der Malariainfektion genau die gleiche, nicht unbeträchtliche Verschiedenheit in der Höhe der Lymphocytenwerte gefunden hätten. Denn wenn man sich näher mit denjenigen Fällen befaßt, welche vor der Impfung eine Lymphopenie im Blutbild zu erkennen gaben, so fällt auf, daß dieselben im klinisch-psychiatrischen Ausdruck des krankhaften Prozesses gleichfalls öfters das Bild der einfach dementen und langsam fortschreitenden Form der Paralyse boten (etwa ein Drittel der Fälle). Dagegen zeigten die Fälle mit hochnormalen bzw. erhöhten Lymphocytenwerten in ihrem psychischen Verhalten wiederum des öfteren Symptome, welche den manisch-expansiven Formen der Paralyse zuzurechnen waren, und die sich bei relativ akutem Beginn durch Größenideen, Zustände von Erregung und Reizbarkeit, durch paranoide Wahn- und Verfolgungsideen usw. äußerten. Wir glauben uns also berechtigt, hierin keine Zufallsbefunde sondern eine gewisse Gesetzmäßigkeit erblicken zu können.

Hier könnte vielleicht eingewandt werden, daß die Kranken der manisch-expansiven Form im Grunde genommen auch normale Lymphocytenwerte haben können, daß aber durch ihre ungeordnete Aktivität, durch ihr unruhiges Verhalten infolge einer daraus resultierenden gesteigerten Muskeltätigkeit im Blutbild vielleicht das zutage träte, was *Grawitz* als „myogene Leukocytose" bezeichnet hat. *Schilling* gibt zudem an, daß diese myogene Leukocytose in der Regel durch eine relative Lymphocytose bei niedriger Gesamtzahl eingeleitet würde. Wir sind dieser Frage bei unseren Fällen nachgegangen und zu der Ansicht gekommen, daß die motorische Unruhe des Paralytikers kaum einen derartigen Einfluß auf das Hämogramm ausüben könnte. Sahen wir doch

vereinzelte Fälle der expansiven Form, welche außerordentlich unruhig, zum Teil verwirrt und gewalttätig waren, deren Blutbilder aber dabei kein Hinausgehen der Leuko- oder Lymphocytenzahl über die Norm erkennen ließen. Andererseits herrschten bei vereinzelten anderen Fällen der expansiven Form, welche sich aber motorisch durchaus ruhig verhielten, hochnormale bzw. erhöhte Lymphocytenzahlen vor.

Eine sichere Erklärung für diese Gesetzmäßigkeit kann ich nicht geben; man könnte höchstens gewisse Beziehungen zur Metalues-Theorie *Hauptmanns* finden. *Hauptmann* nimmt bekanntlich bei der Paralyse ein Nebeneinandergehen eines allgemeinen (auf dem parenteralen Spirochätenabbau beruhenden) eiweißtoxisch-degenerativen und eines durch die im Gehirn befindlichen Spirochäten bedingten entzündlichen Hirnprozesses selbst an. Das klinische Bild der Paralyse zeigte nach seinen Untersuchungen auch gewisse Parallelen zu jenen beiden Prozessen: bei Vorwiegen des allgemein-toxischen Prozesses stand eine Demenz im Vordergrunde; dagegen entsprachen dem lokalen Spirochätenprozeß im allgemeinen manisch-expansive Zustandsbilder. Wendet man diese Ergebnisse bei den von uns gemachten Blutbilderfahrungen an, so könnte man folgendes sagen: bei einem Vorwiegen des eiweiß-toxischen Prozesses (also bei den einfach dementen Fällen) scheinen nach unseren Befunden lymphopenische Werte im Blutbild vorzuherrschen, bei einem Vorwiegen des entzündlichen Prozesses (also den manisch-expansiven Fällen) dagegen lymphocytotische. Auf welche Weise man sich den Zusammenhang zwischen dem mesodermalen Spirochätenprozeß und der Blutlymphocytose vorzustellen hätte, soll weiter unten erörtert werden.

Kehren wir nun zu der oben aufgeworfenen Frage zurück: Gibt es eine Erklärungsmöglichkeit für das Eintreten einer Lymphocytose bei den Fällen, die sich nach der Behandlung klinisch verschlechterten? Denn es sei wiederholt: Im Gegensatz zu *Skalweit* zeigte nach unserer Erfahrung das Hämogramm bei guten Remissionen durchweg die Tendenz zu normalen Werten. Die Blutlymphocytose könnte zunächst aufgefaßt werden als eine gebesserte Abwehrreaktion des paralytischen Organismus. Die Tatsache einer parallelgehenden klinischen Verschlechterung braucht keineswegs dagegen zu sprechen, sondern die Lymphocytose ist dann, ohne eine direkte prognostische Bedeutung zu besitzen, lediglich als Verstärkung der reparatorischen Tendenz des Körpers gegenüber dem schädigenden Agens anzusehen. Ganz analoge Verhältnisse finden wir ja bei der Tuberkulose und noch einer ganzen Reihe anderer chronisch verlaufender Krankheiten (Granulomatose, Basedow, Stoffwechselkrankheiten usw.). Dieser Erklärungsmöglichkeit liegen allgemeine biologische Anschauungen zugrunde. Man könnte jedoch auch einen anderen Weg beschreiten und die Erfahrungen der pathologischen Anatomie zu Rate ziehen. Danach wär evtl. die Lymphocytose

als ein Zeichen für das Fortbestehen der entzündlichen Komponente des paralytischen Prozesses aufzufassen. Wir denken hierbei an die von *Nissl* und *Alzheimer* aufgestellte Hypothese, daß es sich bei der Paralyse um ein Nebeneinander zweier voneinander unabhängiger krankhafter Prozesse handele: infiltrative Entzündungserscheinungen am Gefäßbindegewebsapparat (also dem mesodermalen Bestandteil der Hirnsubstanz) und chronisch degenerative Prozesse im Nervenparenchym selbst (am ektodermalen Bestandteil). Allerdings stellt *Alzheimer* einen kausalen Zusammenhang des jeweiligen klinischen Bildes mit dem einen oder anderen dieser Prozesse in Abrede. Wir erinnern ferner auch an die anatomischen Befunde, welche von *Sträußler* und *Koskinas* an den Gehirnen während der Malariainfektion interkurrent verstorbener Paralytiker erhoben wurden. Diese Autoren sind auf Grund ihrer Beobachtungen zu dem Schlusse gekommen, daß es unter der Wucht der Malariawirkung zu einer Exacerbation oder „Akzentuierung" (*Gerstmann*) des mesodermalen Prozesses im paralytischen Krankheitsgeschehen kommen müsse. Bei jenen mesodermalen entzündlichen Gefäßinfiltraten handelt es sich ja aber hauptsächlich um Lymphocyten und Plasmazellen. Es wäre also wohl denkbar, daß die Anhäufung dieser Zellen in den Lymphscheiden und in der Nachbarschaft der Gefäße sich in einer Vermehrung derselben auch im kreisenden Blute äußerte, insbesondere, wenn der Krankheitsprozeß während der Malaria noch exacerbiert. Das Entstehen dieser Blutlymphocytose wäre hiernach, wie bereits erwähnt, lediglich als ein Symptom des noch bestehenden oder sogar verstärkten entzündlichen mesodermalen Prozesses aufzufassen. Die von uns beobachtete Tatsache, daß bei etwa der Hälfte der Fälle eine relativ kurzdauernde Lymphocytose nach der Behandlung eintrat, mag dann gleichfalls auf das Konto der oben geschilderten Akzentuierung des paralytischen Krankheitsprozesses gesetzt werden. Der Einwand, daß die andere Hälfte derartige Lymphocytenerhöhungen nicht erkennen ließ, und sich trotzdem in der weiteren Verlaufsform von den ersteren nicht unterschied, ist nicht beachtlich, da dieses Phänomen bei dieser Hälfte der Fälle nur von ganz kurzer Dauer gewesen sein und sich so dem Auge des Untersuchers entzogen haben mag. Im großen und ganzen muß man allerdings wohl zugestehen, daß eine bindende und völlig eindeutige Erklärung für das Zustandekommen der Lymphocytose nach der Behandlung bei den sich verschlechternden Fällen nicht gegeben werden kann. Die vorstehenden Auseinandersetzungen sind also vornehmlich wohl als Anregung zu weiteren Untersuchungen speziell physio-pathologischer Art gedacht.

Für die Frage der konstitutionellen Abwehrschwäche des paralytischen Organismus (*Hauptmann*) können wir die Ergebnisse dieser Untersuchungen demnach nicht verwerten, da zwar Lymphopenie als

Ausdruck einer mangelnden Abwehr angesprochen werden kann, Lymphocytose aber sowohl verbesserte Abwehr, wie auch Fortdauer (bzw. Akzentuierung) des entzündlichen paralytischen Prozesses bedeuten kann.

Wir kommen nunmehr zur Schlußfrage: Ist es angängig, auf Grund unseres an Zahl relativ geringen Materials praktische Folgerungen zu ziehen? Hat es einen Wert Nachprüfungen an einer größeren Anzahl von Fällen zu empfehlen? Wir glauben, diese Frage, wenn auch mit einiger Reserve, bejahen zu dürfen. Es sei wiederholt: Ergeben sich nach der Malaria normale Blutbilder, so scheint das unseres Ermessens für einen Rückgang des paralytischen Prozesses zu sprechen, weshalb ein allzu aktives weiteres therapeutisches Handeln unzweckmäßig wäre. Anders liegen aber die Verhältnisse, sobald wir eine Lymphocytose oder eine Lymphopenie feststellen: beides spricht nach unseren Erfahrungen für ein Fortbestehen der Krankheit, auch wenn das klinische Bild mitunter keine objektiv nachweisbare Verschlechterung zeigt. Dies sind vielleicht die Fälle, welche eine weitere spezifische oder unspezifische Behandlung erheischen; zum mindesten aber wäre es ratsam, sie nicht aus dem Auge zu verlieren, um einem Wiederaufflammen des Prozesses sofort energisch die Stirn bieten zu können.

Zusammenfassung.

1. Eine Lymphopenie fanden wir bei unbehandelten Paralytikern (in teilweisem Gegensatz zu den Feststellungen *Skalweits*) nur in einem Drittel der Fälle; und zwar handelte es sich bei denselben meist um das klinische Bild der chronisch-dementen Form der Paralyse.

2. Die übrigen Fälle wiesen normale, hochnormale, wenn nicht gar lymphocytotische Werte auf; klinisch lagen hier meist manisch-euphorische Zustandsbilder vor.

Die Lymphocytenwerte erreichten aber nie die Höhe wie bei Lues cerebri, wo wir, wie auch *Skalweit*, durchschnittlich hohe Lymphocytenzahlen fanden.

3. Je ausgesprochener sich eine Remission nach der Behandlung gestaltete, um so mehr zeigten die Lymphocyten die Tendenz, normale Werte darzubieten. Ein regelmäßiges Parallelgehen des Lymphocytenanstieges mit einer klinischen Besserung konnten wir entgegen *Skalweit* nicht beobachten.

4. Vorübergehend schien es bei einer Anzahl von Fällen zu einer *kurz*dauernden Lymphocytose nach abgeschlossener Behandlung zu kommen; eine prognostische Bedeutung kam unseres Erachtens diesem Phänomen nicht zu, weil es in gleicher Weise bei sich späterhin bessernden als auch sich verschlechternden Fällen beobachtet wurde.

5. Eine *lang*dauernde Lymphocytose im Blutbild blieb im allgemeinen bei solchen Fällen bestehen, die sich wenig gebessert hatten, oder sich progredient verschlechterten.

6. In Fällen, bei denen es durch Prostration und körperliche Erschöpfung zu kachektischen und marantischen Zuständen gekommen war, trat ein allgemein als schlechtes Omen geltender Leuko- oder Lymphocytensturz ein.

7. Prognostisch günstig ist nach unseren Erfahrungen nur das *Normalwerden* des Blutbildes nach der Behandlung zu bewerten; *Lymphocytose* wie Lymphopenie nach der Behandlung sind ein ungünstiges Zeichen.

Literaturverzeichnis.

[1] *Alzheimer*, Histologische und histopathologische Arbeiten über die Großhirnrinde. **1** (1904). Hrsg. v. Nissl. — [2] *Benedek*, Der heutige Stand der Behandlung der p. P. Abh. Neur. usw. H. 34. — [3] *Bergel*, Die Syphilis usw. Jena 1925. — [4] *Bergel*, Münch. med. Wschr. **1921**, 36. — [5] *Bergel*, Münch. med. Wschr. **1926**, 4/5. — [6] *Bessowzewa* und *Rudneff*, Referat, gehalten auf dem 3. allrussischen Malariakongreß 1925; ref. Zbl. Bakter. **81** (Ref. 1926). — [7] *Brailowski*, Referat, gehalten auf dem 3. allrussischen Malariakongreß 1925; ref. Zbl. Bakter. **81** (Ref. 1926). — [8] *Garcia* und *Pedro*, Arch. de cardiol. Haematol. **6**, Nr 3; ref. Zbl. Hyg. **11**, 190. — [9] *Garin*, Rev. pract. Mal. Pays chauds **1923**; ref. Zbl. Hyg. **11**, 508. — [10] *Gerstmann*, Die Malariabehandlung der p. P. 2. Aufl. Wien: Springer 1928. — [11] *Hauptmann*, Z. Neur. **70**, 266. — [12] *Hauptmann*, Dtsch. Z. Nervenheilk. **84**, 7. — [13] *Hauptmann*, Z. Neur. **100**. — [14] *Hauptmann*, Z. Neur. **102**, 325. — [15] *Hauptmann*, Klin. Wschr. **1925**. — [16] *Hauptmann*, Klin. Wschr. **1926**. — [17] *Hirschfeld*, In Schittenhelm, Handbuch der Krankheiten des Blutes usw. Berlin 1925. — [18] *Kafka*, Taschenbuch der praktischen Untersuchungsmethoden usw. Berlin: Springer 1927. — [19] *Kafka*, Serologische Methoden. In Aschaffenburg, Handbuch der Psychiatrie. Berlin 1924. — [20] *Kyrle*, Wien. klin. Wschr. **1922**, H. 42. — [21] *Kyrle*, Dermat. Z. **35**. — [22] *Lehotzky*, Arch. f. Psychiatr. **80**, 435. — [23] *Leupold*, Arch. f. Psychiatr. **75**, H. 2/3. — [24] *Matthes*, Lehrbuch der Differentialdiagnose usw. 5. Aufl. 1926. — [25] *Matuschka* und *Rosner*, Die Malariatherapie der Syphilis. Wien: Springer 1927. — [26] *Naegeli*, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Berlin: Springer 1923. — [27] *Nissl*, Histologische und histopathologische Arbeiten usw. **1**. — [28] *Pijper* und *Russel*, S. afric. med. Rec. **1925**; ref. Zbl. Bakter. **1926**. — [29] *Poech*, Z. Hyg. **42**, 563. — [30] *Ross* und *Thomson*, zit. nach *Schilling*. — [31] *Rubitschung*, Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **1925**. — [32] *Sagel*, Z. klin. Med. **101**. — [33] *Salkind* und *Maslov*, Z. Nevropat. (russ.) **19**, Nr 2; ref. Zbl. Neur. **45**, 70. — [34] *Scherschmidt*, Beihefte z. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **16** (1912). — [35] *Schilling*, Das Blutbild und seine klinische Verwertung. Jena 1926. — [36] *Schilling* und Mitarbeiter, Z. klin. Med. **100**, 742. — [37] *Skalweit*, Z. klin. Med. **102** (1925). — [38] *Skalweit*, Hämogramm und Luetinreaktion bei Impfmalaria. Inaug.-Diss. Hamburg 1925. — [39] *v. d. Spek*, siehe *Schilling* und Mitarbeiter. — [40] *v. Strümpell*, Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie der inneren Krankheiten. Leipzig 1926. — [41] *Weicksel*, Z. klin. Med. **96** (1923).

Lebenslauf.

Ich, *Arist Alexander Stender*, bin am 12. April 1903 zu Riga als Sohn des Dr. med. Otto Stender und seiner Gemahlin Hedda, geb. Deubner, geboren. Meine Schulausbildung genoß ich in der vom „Deutschen Verein" unterhaltenen Albertschule zu Riga und beendete sie im März 1921 mit der Reifeprüfung am Vitzthumschen Gymnasium zu Dresden.

Im Sommer-Semester 1921 begann ich in Jena mit dem Studium der Medizin, bestand im Winter-Semester 1923/24 dortselbst das Physikum und schloß mein Studium im Dezember 1926 mit dem medizinischen Staatsexamen in Freiburg i. Br. ab.

Ab Februar 1927 war ich als Medizinalpraktikant an der Universitäts-Nervenklinik zu Halle a. S. und anschließend an der III. medizinischen Universitätsklinik des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Eppendorf tätig. Am 1. April 1928 erhielt ich die Approbation als Arzt. Seitdem arbeite ich als Volontär an der Universitäts-Nervenklinik zu Hamburg-Eppendorf.

Arist Stender.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Hauptmann auch an dieser Stelle meinen wärmsten Dank für die mannigfaltigen mir gebotenen Anregungen und die Überlassung des Krankenmaterials auszusprechen.